

FACULTE DE MEDECINE

KREMLIN-BICETRE

UNIVERSITE PARIS XI

ANNEE 1970

THESE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Bernard WONG

Né le 6 août 1931 à FORT-BAYARD (Chine)

Ancien Externe des Hôpitaux de PARIS

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

INSUFFISANCE HEPATIQUE MORTELLE

AU COURS

DES STEATOSES ALCOOLIQUES DU FOIE

Président : M. Maurice DEPARIS, Professeur

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

**FACULTE DE MEDECINE
KREMLIN-BICETRE
UNIVERSITE PARIS XI**

ANNEE 1970

THESE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Bernard WONG

Né le 6 août 1931 à FORT-BAYARD (Chine)

Ancien Externe des Hôpitaux de PARIS

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

**INSUFFISANCE HEPATIQUE MORTELLE
AU COURS
DES STEATOSES ALCOOLIQUES DU FOIE**

Président : M. Maurice DEPARIS, Professeur

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

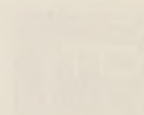
FACULTE DE MEDICINE

KREMLIN-BITET

UNIVERSITE PARIS XI

THESE

DOCTORAT EN MEDICINE



A mon Père et à ma Mère,

en hommage filial.

A ma Femme

A mon Frère

A mes Amis.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553014_0043

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Maurice DEPARIS

Professeur à l'U.E.R. du Kremlin-Bicêtre

Médecin de l'Hôpital de Bicêtre

Membre de l'Académie de Médecine

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre
respectueuse reconnaissance.

A notre Maître, Monsieur le Professeur Georges MANIGAND

Professeur à l'U.E.R. du Kremlin-Bicêtre
Médecin des Hôpitaux de Paris

Il nous a conseillé et guidé dans
l'élaboration de cette thèse.

Qu'il veuille trouver ici l'expression
de notre reconnaissance et de notre
profond respect.

A Monsieur le Docteur André LIBERT

Pneumophtisiologue

Attaché à l'Hôpital de Créteil

Qui nous a initié à la Pneumologie
et nous a appris à connaître le
malade pulmonaire.

Sa bienveillance à notre égard
ne s'est jamais démentie; qu'il
veuille trouver ici le témoignage
de notre gratitude.

	<u>Pages</u>
<u>INTRODUCTION</u>	1
 I - <u>OBSERVATION</u>	 2
 II- <u>RAPPEL SUR LA STEATOSE ALCOOLIQUE DU FOIE</u>	 9
A - Définition	9
B - Rappel clinique.....	10
C - Rappel biologique	12
D - Données anatomo-pathologiques	13
E - Evolution	16
 III - <u>OBSERVATIONS DE STEATOSES ALCOOLIQUES DU FOIE</u> <u>AYANT EVOLUE VERS L'INSUFFISANCE HEPATIQUE MORTELLE</u>	 19
A -"Alcoolisme chronique - Hépatite conjonctive diffuse aiguë - Dégénérescence graisseuse des cellules du foie" BAZY - 1878	 19
B -"Stéatose hépatique massive chez une alcoolique, évolu- tion mortelle brusquée" CACHERA, LAMOTTE et TUBIANA-1951 ..	 22
C -"Insuffisance hépatique aiguë dans l'alcoolisme chronique" PHILIPS et DAVIDSON - 1954.....	 28
D -"Foie grassex avec insuffisance hépatique chez des al- cooliques" POPPER et SZANTO - 1957.....	 31
 IV- <u>COMMENTAIRES</u>	 34
 V - <u>PROBLEMES THERAPEUTIQUES</u>	 39
 <u>CONCLUSIONS</u>	 46
 <u>BIBLIOGRAPHIE</u> .	

INTRODUCTION

La stéatose alcoolique du foie dans sa forme "pure" a, sous l'influence du traitement, une évolution favorable, du moins à court terme, dans la majorité des cas (25 cas sur 25 dans la série de LAMELIN).

C'est très rarement que peuvent survenir certains accidents évolutifs à type d'embolies graisseuses ou d'hypoglycémie, entraînant une mort subite.

Encore plus exceptionnel semble-t-il, est le décès par insuffisance hépatique dans un tableau de coma hépatique irréversible.

C'est précisément une telle évolution qui constitue la particularité majeure de l'observation que nous rapportons et qui incite à rappeler à ce propos les données de la littérature et les problèmes soulevés par de tels accidents.

Nous tenons à exprimer toute notre gratitude à notre maître le Professeur DEPARIS qui nous a fait l'honneur de nous confier cette observation.

I - OBSERVATION

Madame ARM... Renée, 52 ans, entre le 2 Mars 1968 à l'Hôpital Bicêtre pour des troubles digestifs marqués, apparus depuis un mois :

- anorexie globale
- vomissements quotidiens
- quelques douleurs épigastriques

s'accompagnant d'une altération de l'état général, avec grande asthénie, amaigrissement de 6 à 7 kg et d'anémie.

Chez cette malade, les troubles apparaissent dans le cadre d'une intoxication éthylique chronique très importante et de longue date :

- Si sa profession de peintre au pistolet est à noter, il semble qu'il faille surtout tenir compte du fait qu'elle buvait depuis l'âge de 20 ans.
On relève par ailleurs :

- une hématomérose en 1953 :

sans ulcère ni varices oesophagiennes
et qu'on peut peut-être attribuer à une gastrite

- une polynévrite des membres inférieurs en 1960, évoluant vers la régression mais responsable d'amyotrophie et de "lenteurs" galvaniques aux examens électriques.

A l'examen : un premier élément était la pauvreté des signes physiques :

- Le foie ne paraissait pas augmenté de volume
- Il n'y avait pas d'hypertension portale
- Pas d'ictère

- Pas d'œdème
- Pas d'érythrose palmaire ni d'angiome stellaire.

Par ailleurs, les radiographies de l'estomac étaient normales, il n'y avait pas de varices œsophagiennes; la gastroscopie notait l'existence d'une gastrite atrophique.

Un deuxième élément était constitué par une anémie modérée : entre 2.900.000 à 2 600 000 globules rouges, à caractère macrocytaire : 98 à 114 μ^3 , avec légère réticulocytose : 3 à 5%. D'autre part, la leucocytose d'abord à 7.800 globules blancs montait à 10.400, 15 jours plus tard avec respectivement 50% puis 59% de polynucléaires neutrophiles.

Un troisième élément était l'existence d'un syndrome polyendocrinien évocateur d'une insuffisance antéhypophysaire :

- Pâleur plus accusée que ne le laisse prévoir l'anémie
- Dépigmentation
- Raréfaction de la pilosité des sourcils, des aisselles et du pubis
- Atteinte des cheveux qui sont fins, secs et cassants.

On note enfin l'absence de fièvre et une radiographie pulmonaire normale.

L'étiologie des troubles digestifs, où une affection gastrique était éliminée ne pouvait être imputée à une cirrhose du foie :

- ni signes cliniques
- ni signes biologiques
- bilirubinémie normale
- cholestérol total : 2,40 g/l
- taux de prothrombine à 93%
- tests de floculation normaux.

Le seul élément notable était l'hypoprotidémie à 51 g/l avec hyposérinémie à 21-26 g/l et bien que les transaminases fussent normales (15 Unités Frankel)

le fer sérique non modifié (130 µg %) et les phosphatases alcalines à peine augmentées (53 unités internationales N = 40 U.I.) (à noter que la B.S.P. ne fut pas faite), le diagnostic fut celui de stéatose hépatique chez une éthylique.

C'est ce que confirma la laparoscopie et la ponction-biopsie du foie : pratiquée le 16.3.68 (Dr PERREAU) "... Le foie n'est pas augmenté de volume, mais son bord inférieur est un peu épaissi, mousse. La surface des deux lobes est parfaitement lisse et régulière. La teinte est nettement plus pâle que la normale avec une nuance jaunâtre.

La vésicule apparaît de grande taille, mais elle est normale; elle n'est pas tendue.

Le péritoine pariétal est normal. La rate n'est pas visible. Le ligament rond est normal. Il n'y a pas de signe d'hypertension portale. Ce qui est vu des anses intestinales et de l'épiploon est normal. Il n'y a pas d'ascite.

Conclusion : foie de stéatose; ponction-biopsie au niveau du lobe droit ramenant un gros fragment pâle."

Histologie 19 Mars 1968 (Pr. J. PAILLAS) :

"Le beau fragment prélevé est le siège d'une stéatose massive qui intéresse pratiquement tous les hépatocytes. Les espaces portes sont un peu fibreux. On met en évidence un peu de pigment ferrugineux".

La nature hypophysaire de l'insuffisance endocrinienne a semblé d'autre part, être confirmée par les examens biologiques :

- Insuffisance surrénalienne avec :

- 17-C.S. : 1,10 mg/24 h

- 17-O.H. : 0,9 mg/24 h

- Insuffisance hypophysaire avec :

- F.S.H. 25 Unités souris/24 h

(La ménopause remontait à 6 ans : > 100 U.S.)

D'autre part la radio de la selle turcique était normale.

La nature de l'anémie pouvait être discutée :

- syndrome hypophysaire ? Mais pas d'éosinophilie
- syndrome nutritionnel ? En sa faveur, le caractère macrocytaire de l'anémie, la réticulocytose.

Existe-t-il une relation entre la stéatose et l'insuffisance endocrinienne ?

Si le fait est connu au cours des cirrhoses, il ne semble pas qu'il en soit de même dans les stéatoses et l'insuffisance hypophysaire était probablement indépendante.

Le fait particulier de cette observation est surtout l'évolution, qui se fait vers la mort, en dépit du traitement.

Trois semaines après l'admission :

- troubles de la conscience : somnolence, obnubilation, torpeur profonde.

La première hypothèse fut celle d'un coma hypophysaire :

- précession par une infection urinaire
- période de diarrhée avec hypokaliémie à 2,8 mEq/l
- hypothermie à 36°5 - 36°6
- hypotension : 9-6 mm de Hg
- absence de signes de localisation, de troubles neurologiques

La malade fut traitée par :

- Hénisuccinate d'Hydrocortisone 200 mg en I.V.
- Syncortyl
- extrait thyroïdien dès que l'état permit la prise buccale
- vitamine B1 à fortes doses.

Il y eut amélioration mais seulement transitoire, et 2 à 3 jours après le début du traitement :

- majoration des troubles de la conscience évoluant vers un coma de profondeur variable d'un jour à l'autre
- surtout apparurent alors plusieurs éléments caractéristiques :

- . troubles du tonus : hypertonie aux membres supérieurs, roue dentée
- . flapping tremor
- . subictère conjonctival très net
- . et à l'E.E.G. :

- altérations bilatérales diffuses
- activité épileptique permanente
 - . pointes lentes
 - . ondes triphasiques.

Ces éléments, en dépit du taux d'ammoniémie à 0,65 mg/l (limite supérieure de la normale) permirent de conclure au coma hépatique dont l'évolution se fit vers la mort 2 mois après l'admission.

L'autopsie pratiquée le 29 Avril 1968, le lendemain du décès, permit de relever les éléments suivants :

- Le foie pèse 1 800 g : aspect de stéatose
- Estomac : gastrite atrophique
- Pancréas : R.A.S.
- Rate petite : 70 g
- Le cerveau a un aspect normal, on prélève l'hypophyse et des fragments de nerfs au niveau du plexus lombaire.

L'étude histologique faite le 18 Juin 1968 par le Pr. PAILLAS apporta les précisions qui suivent :

"Le foie est le siège d'une stéatose à grandes et à petites vésicules. Dans les espaces portes on trouve de rares infiltrats inflammatoires.

Dans l'hypophyse, on met en évidence une fibrose assez marquée ainsi que de petits kystes et des boyaux malpighiens qui traduisent l'existence d'un petit crânio-pharyngiome.

Dans l'une des surrénales, on trouve un hématome qui n'occupe qu'une partie de la glande et qui intéresse la médullaire ainsi que la partie la plus profonde de la corticale. Une zone de corticale normale sépare l'hématome de la capsule. L'autre surrénale ne contient que des lésions de congestion.

Sur l'un des prélèvements pulmonaires, on voit une thrombose assez récente d'un gros tronc de l'artère pulmonaire.

En conclusion : stéatose hépatique, hématome surrénalien, thrombose pulmonaire, fibrose hypophysaire et crânio-pharyngiome.

Au total, il s'agit d'une stéatose hépatique "pure" que la biopsie a montré "massive" et qui a évolué directement vers la mort dans un tableau de coma hépatique.

Il existait une composante endocrinienne reconnue et traitée, puis vérifiée anatomiquement : "Fibrose hypophysaire avec petit crânio-pharyngiome hématome partiel et unilatéral d'une surrénale". Quant à la thrombose "assez récente" d'un gros tronc de l'artère pulmonaire, elle ne semble pas avoir eu de traduction clinique notable (Aucun signe de localisation pulmonaire ou de détresse respiratoire).

Particularités de l'observation

Cette observation de stéatose hépatique confirmée par les examens histologiques du foie, répond par bien des points aux données habituelles :

- circonstances étiologiques : l'intoxication éthylique était ici remarquable par son ancienneté et par son caractère massif; la dénutrition associée était également évidente.

Signes cliniques : l'importance des troubles digestifs, l'altération de l'état général étaient des éléments dominants.

Signes biologiques : l'hypoprotidémie, la discrète élévation des phosphates alcalines étaient les anomalies biologiques les plus notables.

En revanche, cette stéatose hépatique se singularise par son évolution particulièrement dramatique : l'apparition, trois semaines après l'admission à l'hôpital, d'un coma hépatique irréversible dont témoignèrent :

- les troubles de la conscience
- l'hypertonie musculaire à type de rigidité avec phénomène de la roue dentée
- le flapping-tremor
- le subictère
- l'existence d'altérations de l'électroencéphalogramme très évocatrices avec en particulier pointes lentes et ondes triphasiques.

Après un bref rappel des données actuelles sur les stéatoses alcooliques du foie, nous exposeront les observations antérieures faisant état de faits analogues, nous examinerons ensuite les différents problèmes posés par ces formes mortelles, enfin nous envisagerons brièvement quelques notions récentes d'ordre thérapeutique.

II - RAPPEL SUR LA STEATOSE ALCOOLIQUE DU FOIE

C'est en 1836 qu'ADDISON rapporta à l'absorption exagérée d'alcool, certaines stéatoses hépatiques.

TROUSSEAU en 1913, en donna la description clinique qui demeure encore actuellement fondamentale.

L'introduction en 1939 de la ponction-biopsie du foie par IVERSEN, ROHOLM et KRARUP a permis non seulement de dépister les formes latentes de stéatose mais encore de suivre leur évolution du vivant du malade (R. CACHERA, M. LAMOTTE et S. LAMOTTE-BARILLON).

A - DEFINITION (15)

La stéatose se définit pondéralement comme l'augmentation du taux des lipides au-dessus du chiffre normal de 5 g pour 100 g de foie frais. En pratique la définition est anatomopathologique : les gouttelettes graisseuses ne peuvent s'observer au microscope optique que si le taux des lipides est supérieur à 10 g pour 100 g.

Sont à éliminer de la définition, les surcharges hépatiques non lipidiques et parmi les surcharges lipidiques les dyslipoprotéidoses dont les éléments surchargent le système Kûpférien et portent sur une catégorie préférentielle de lipides : cholestérol, sphingomyéline etc... (29).

Il s'agit de la stéatose dite "pure" ou pratiquement pure, la surcharge graisseuse constituant la lésion unique ou largement prédominante. La fibrose est inconstante et quand elle existe, demeure portale ou péri-portale. Les lésions propres aux cirrhoses, en particulier les nodules de régénération, sont exclues par définition.

B - RAPPEL CLINIQUE

a) Certaines circonstances étiologiques particulières ont pu être relevées (1,7,15,21,29) :

- L'âge de la découverte de l'affection : il se situe "à l'âge moyen de la vie" de 35 à 50 ans dans la majorité des cas.

- Le mode d'intoxication éthylique est également un peu particulier. Il est le plus souvent important quantitativement (> 200 g d'alcool par jour) voire massif, avec recrudescence dans les jours ou les semaines précédant la découverte des lésions, ou la nouvelle poussée évolutive.

- Ces excès alcooliques s'accompagnent en général de gros troubles nutritionnels avec restriction alimentaire non seulement globale (la ration calorique étant inférieure à la normale) mais encore prédominant sur les protéides d'origine animale, déséquilibre qui réalise les conditions idéales de la stéatose expérimentale chez l'animal.

b) Les circonstances de découvertes sont variables :

- et on a insisté sur la latence remarquable de l'affection, le gros foie isolé pouvant n'être qu'une découverte d'examen systématique.

Parmi les motifs d'hospitalisation les plus fréquents sont d'ordre neuro-psychiatriques (15) :

- allant des manifestations mineures : insomnies, cauchemars, agitations, tremblements
- au délirium ou état de prédélirium, voire même à l'encéphalopathie carentielle de type Gayet-Wernicke.

- Les symptômes digestifs viennent ensuite :

- surtout l'anorexie signe très fréquent
- des vomissements, des douleurs abdominales souvent vagues mais pouvant simuler parfois une urgence chirurgicale,
- quelques cas d'hémorragies digestives sont signalés (6%)(15).

- Enfin l'altération de l'état général avec asthénie, amaigrissement, pouvant être rapportés à la restriction alimentaire amènent également à consulter.

c) Dans la symptomatologie clinique proprement dite, deux signes dominent par leur fréquence : l'hépatomégalie et la fièvre.

- L'hépatomégalie retrouvée dans près de 90% des cas (15) est variable, parfois énorme, elle prédomine souvent sur le lobe gauche comme l'avait déjà souligné TROUSSEAU, réalisant l'aspect particulier de foie "carré" stéatosique. La surface est lisse et régulière, sa consistance, bien que donnant souvent une impression de tension, n'est pas dure et le bord inférieur épaissi et mousse est parfois difficile à accrocher.

Ce gros foie est le plus souvent isolé, la rate n'étant qu'exceptionnellement palpable, ascite et oedème des membres inférieurs sont de même très rarement retrouvés dans les stéatoses dites "pures".

- La fièvre est le second symptôme par ordre de fréquence (2/3 des cas environ (15) contemporaine de la poussée stéatosique, elle dépasse rarement 38°C, décroît lentement pour disparaître en une à trois semaines environ.

- D'autres signes moins fréquents peuvent se voir : (1,15)

. dans un tiers des cas environ on retrouve des manifestations neurologiques de l'éthylisme : polynévrite des membres inférieurs, syndrome de Korsakoff, encéphalopathie de Gayet-Wernicke.

. beaucoup plus rarement sont signalés : angiome stellaire et érythrose palmaire, gynécomastie, maladie de Dupuytren.

- Au total, il s'agit le plus souvent d'un gros foie isolé ou associé à de la fièvre et à divers autres symptômes en rapport avec l'éthylisme chronique.

Deux types de manifestations peuvent cependant venir modifier ce tableau : c'est l'ictère cholestatique et l'hypoglycémie (1,15).

- L'ictère est d'allure pseudo-obstructive d'installation assez rapide, foncé, avec décoloration des selles, prurit et formule biologique de type "cholostase".

Il a pu conduire dans certains cas à la laparotomie exploratrice !

- Quant aux phénomènes hydroglycémiques, plus fréquents semble-t-il qu'on ne le pense, ils peuvent aller des "petits malaises" jusqu'au coma réversible par le glucosé intra-veineux, voire même à la mort subite.

C - RAPPEL BIOLOGIQUE (1,15)

a) L'exploration fonctionnelle hépatique met en évidence des anomalies non spécifiques dont l'intensité est, pour la plupart, sans corrélation avec le degré de stéatose :

- Discrète rétention biliaire :

- . bilirubinémie très modérément augmentée inférieure à 20 mg/l
- . cholestérol total pratiquement normal sauf dans certaines formes avec cholostase intense ou avec hyperlipémies.
- . phosphatase alcaline normale, ou modérément augmentée dans 1/3 des cas.

- Signes modérés de cytolyse :

- . L'augmentation des transaminases glutamique oxaloacétique et glutamique pyruvique est pratiquement constante mais n'atteint que 100 à 250 Unités dans la plupart des cas.
- . D'autres enzymes de même signification "lésionnelle" ou "cytolytique" ont également une activité sérique augmentée, c'est le cas en particulier des déshydrogénases lactiques et surtout de l'ornithine-carbamyltransférase.
- . Le fer sérique est augmenté une fois sur deux environ.

- Les signes d'insuffisance hépato-cellulaire sont inconstants et discrets :

- . cholestérol estérifié modérément abaissé dans la moitié des cas environ
- . Temps de Quick allongé dans 1/3 des cas; les éléments du complexe prothrombique modérément altérés dans un pourcentage identique.

Il a pu conduire dans certains cas à la laparotomie exploratrice !

- Quant aux phénomènes hydroglycémiques, plus fréquents semble-t-il qu'on ne le pense, ils peuvent aller des "petits malaises" jusqu'au coma réversible par le glucosé intra-veineux, voire même à la mort subite.

C - RAPPEL BIOLÉGIQUE (1,15)

a) L'exploration fonctionnelle hépatique met en évidence des anomalies non spécifiques dont l'intensité est, pour la plupart, sans corrélation avec le degré de stéatose :

- Discrète rétention biliaire :

- . bilirubinémie très modérément augmentée inférieure à 20 mg/l
- . cholestérol total pratiquement normal sauf dans certaines formes avec cholostase intense ou avec hyperlipémies.
- . phosphatase alcaline normale, ou modérément augmentée dans 1/3 des cas.

- Signes modérés de cytolyse :

- . L'augmentation des transaminases glutamique oxaloacétique et glutamique pyruvique est pratiquement constante mais n'atteint que 100 à 250 Unités dans la plupart des cas.
- . D'autres enzymes de même signification "lésionnelle" ou "cytolytique" ont également une activité sérique augmentée, c'est le cas en particulier des déshydrogénases lactiques et surtout de l'ornithine-carbonyltransférase.
- . Le fer sérique est augmenté une fois sur deux environ.

- Les signes d'insuffisance hépato-cellulaire sont inconstants et discrets :

- . cholestérol estérifié modérément abaissé dans la moitié des cas environ
- . Temps de Quick allongé dans 1/3 des cas; les éléments du complexe prothrombique modérément altérés dans un pourcentage identique.

- Les tests de floculation sont négatifs dans la plupart des cas (sauf peut-être pour le Gros qui s'est révélé inférieur à 1,6 ml dans 71% des cas dans une étude récente de G. ALBOT et Coll.). De même, l'augmentation des gamma-globulines est rare.

b) Deux anomalies méritent cependant d'être soulignées :

- 1°) La clearance fractionnelle de la B.S.P. diminuée dans tous les cas où la stéatose dépasse 30%, avec semble-t-il; une bonne corrélation entre cet abaissement et le degré de la stéatose (1,15,21).
- 2°) L'hyper alpha-2-globulinémie à l'électrophorèse dans 50 à 67% des cas (1,15) associée à l'augmentation de la vitesse de sédimentation globulaire ainsi qu'à une hyperleucocytose avec polynucélose le plus souvent modérée mais se rencontrant chez 1/4 des malades environ.

c) Enfin sont signalés :

- 1°) La possibilité d'une hyperlipémie associée ou non à
- 2°) Une anémie, modérée le plus souvent, discrètement macrocytaire.
L'association : ictère cholestatique, hyperlipémie, anémie hémolytique et lésions hépatiques en particulier stéatosique constitue le syndrome de Zieve.

D - DONNEES ANATOMO-PATHOLOGIQUES (1,2,7,8,27,28)

a) Dès l'examen macroscopique, on peut soupçonner l'infiltration graisseuse devant un foie hypertrophié (dont le poids peut atteindre parfois plusieurs kilogs) de couleur jaune chamois, de consistance un peu molle.

Sur les tranches de section, d'odeur fade, le dessin lobulaire est effacé et le parenchyme offre peu de résistance à l'écrasement au doigt.

Dans les cas de stéatose discrète ou peu accentuée, il n'existe seulement

qu'une pâleur anormale du parenchyme, difficile à distinguer de celle d'un foie de stase modérée; l'épreuve du papier de cigarette appliqué sur la tranche de foie frais, séchée au papier buvard, montrera les aréoles translucides de la graisse absorbée.

b) A l'examen histologique :

1.- Au microscope optique, l'aspect des coupes est dominé par l'infiltration graisseuse des cellules hépatiques.

Elle peut être très importante et diffuse voire massive, en général elle est plus modérée, zonaire à prédominance centro-lobulaire.

Selon le volume des gouttelettes lipidiques on distingue les stéatoses micro- ou macro-vésiculaires :

- dans le premier cas : de fines vacuoles de tailles inégales de 4μ de diamètre en moyenne, se dispersent un peu irrégulièrement dans le cytoplasme sans déplacer le noyau, elles réalisent parfois par leur grand nombre l'aspect dit "spongiocytaire".

- dans le second cas de stéatose macro-vésiculaire, la coalescence des vacuoles précédentes forme une bulle unique de 10 à 20 μ de diamètre, qui refoule à un pôle de la cellule le noyau et un mince croissant de cytoplasme.

Ce dernier même en cas de stéatose très accentuée paraît normal, conservant une bonne charge glycogénique et un chondriome dans l'ensemble peu altéré.

Lorsque la bulle graisseuse a atteint un volume considérable, elle éclate pour s'ouvrir dans une bulle voisine réalisant l'aspect dit de pseudo-kyste lipidique dont le diamètre peut atteindre 100 μ .

La stéatose ne retient pas le plus souvent sur les sinusoides hépatiques sauf en cas de surcharge lipidique importante (création d'un bloc intra-hépatique pré-sinusoidal ou sinusoidal). Les canalicules biliaires ne présentent habituellement pas d'anomalies.

La fibrose est inconstante et quand elle existe est de siège portal ou péri-portal, jamais morcelante; son intensité n'est nullement proportionnelle à celle de la stéatose (BOIVIN).

Par définition, il n'y a aucun signe de cirrhose, en particulier les nodules de régénération sont ici formellement exclus, les poussées de stéatose au cours des cirrhoses sortant du cadre des stéatoses dites "pures".

Par contre la stéatose alcoolique est fréquemment associée à une infiltration ferrique prédominant sur les hépatocytes, parfois très accusée et observées dans 1/4 des cas environ.

La stéatose paraît donc être une surcharge et non une dégénérescence cellulaire. Cependant il n'est pas rare d'observer chez les éthyliques, à côté de la stéatose, des altérations dégénératives des hépatocytes : dégénérescence hydropique ou clarification (FIASSINGER et ALBOT), dégénérescence hyaline parcellaire avec formation de corps hyalins de MALLORY (THALER; BERTRAND, PAGES et MICHEL).

C'est l'existence même de ces lésions associées, directement en rapport avec l'ingestion exagérée d'alcool et rencontrées au cours des hépatites alcooliques subaiguës (éventuellement en l'absence de la stéatose), qui pose le problème de la spécificité des altérations cliniques et biologiques décelées au cours des stéatoses alcooliques (FAUVERT, BOIVIN, LAMELIN).

2.- En microscopie électronique (2,16,27,28 et 32) outre la stéatose qui présente le même aspect qu'au microscope optique, c'est l'hypertrophie mitochondriale qui constitue l'anomalie la plus spectaculaire.

- Mitochondrie géante, ovulaire ou arrondie, de plusieurs μ de diamètres. Leur structure interne est très remaniée : la matrice est hétérogène et les crêtes ont une disposition anarchique et sont souvent fragmentées. De gros granules sont visibles.

- Mitochondrie géante allongée, souvent moins volumineuse que la précédente, contenant des inclusions en nombre variable, analogues à celles décrites par JEZEQUEL sous le terme de "dégénérescence myélinique".

- Outre le gigantisme mitochondrial on peut observer d'autres anomalies : mitochondries gonflées ou tassées sur elles-mêmes, altérations isolées des crêtes, et dans un certain nombre de cas, des "globules denses" corps arrondis souvent aussi volumineux que les mitochondries géantes et pouvant correspondre à une forme d'évolution de ces dernières.

- Quant aux autres modifications de l'hépatocyte, elles sont beaucoup moins importantes que les précédentes :

- inclusions nucléaires probablement de nature lipidique
- modifications modérées du réticulum endoplasmique
- dans quelques cellules, des cytolysomes en assez grand nombre et assez souvent des zones de dégradation cytoplasmique focale telle que les décrit BIAVA
- des pigments de type lipo-fuscine.

E - EVOLUTION GENERALE (1,8,15)

a) L'évolution à court terme de la stéatose hépatique dans sa forme "pure" est favorable dans la majorité des cas, lorsque le sevrage alcoolique est obtenu et que les conditions nutritionnelles se normalisent.

En quelques jours, les troubles digestifs s'apaisent; la fièvre elle, est plus longue à baisser en quelques semaines; le malade reprend du poids, tandis que l'hépatomégalie diminue rapidement.

Les examens biologiques, notamment la B.S.P. et les transaminases, se normalisent en même temps, que régresse la stéatose .

Les ponctions-biopsies hépatiques permettent de suivre la régression de cette surcharge graisseuse qui se fait en quelques semaines ou même plus rapidement en quelques jours (1,7,8,15,21) pouvant ainsi faire méconnaître la lésion si la biopsie n'a pas été suffisamment précoce.

Une fois disparue, la stéatose peut aboutir à la restitutio ad integrum ou laisser apparaître derrière elle un certain degré de fibrose périportale ou des lésions de clarification cellulaire (15).

b) L'évolution à long terme est fonction surtout de la reprise ou non des habitudes éthyliques.

La guérison, tant clinique que biologique, et anatomique, est habituelle chez les malades qui demeurent sobres.

Chez d'autres à chaque reprise de l'intoxication on peut voir de nouvelles poussées de stéatose pure entrecoupées de rémissions complètes en particulier anatomique.

En cas d'intoxication continue, la stéatose peut demeurer remarquablement fixe et bien tolérée pendant de longues années (7,8,15).

L'évolution vers la cirrhose constituée est également une éventualité bien établie (1,15) mais il importe de bien distinguer les faits de leur interprétation où s'affrontent deux tendances essentielles (1,15) :

- celle de HIMSWORTH selon laquelle la filiation est certaine entre la stéatose et la cirrhose telle qu'on l'observe expérimentalement chez le rat;

- et celle défendue en France par Guy ALBOT à la suite de FIESSINGER, selon laquelle la stéatose n'est qu'un phénomène contingent surajouté ou non à la lésion essentielle qu'est la cytolysse dont la traduction mineure est la clarification cellulaire.

c) A côté de ces formes en quelque sorte "habituelles" d'autres modalités évolutives beaucoup plus rares voire exceptionnelles ont été signalées :

- d'une part il s'agit d'accidents évolutifs aigus, souvent mortels qui sont :

- . soit des hypoglycémies
- . soit des embolies graisseuses à point de départ hépatique et qui peuvent entraîner des morts subites ;

- d'autre part il s'agit d'une éventualité qui apparait encore comme exceptionnelle, c'est l'évolution d'une stéatose "pure" vers l'insuffisance hépatique grave, rapidement mortelle.

L'observation rappelée au début de ce travail en constitue un exemple type.

D'autres observations semblables peuvent être retrouvées dans la littérature.

III - OBSERVATIONS DE STEATOSES ALCOOLIQUES DU FOIE
AYANT EVOLUE VERS L'INSUFFISANCE HEPATIQUE MORTELLE

A - Une première observation est rapportée en 1878 par BAZY sous le titre "Alcoolisme chronique - Hépatite conjonctive diffusé aiguë - Dégénérescence graisseuse des cellules du foie." (3)

"BECH... Louise, âgée de 38 ans est entrée le 5.4.1878 à l'hôpital St-Antoine, service de Mr LANCEREAUX.

Cette femme née de parents alcooliques, a pris l'habitude de boire depuis l'âge de 8 ans ! elle avoue consommer beaucoup de vin, plus un à deux petits verres d'eau-de-vie par jour.

Toujours est-il qu'elle présente les signes d'une intoxication chronique par l'alcool à forme hyperesthésique.

Malaise depuis 2 mois, elle est surtout malade depuis 10 jours et dans l'impossibilité de rien faire.

A son entrée, la station verticale est impossible, hyperesthésie très marquée aux 4 membres et à la peau de l'abdomen, crampes dans les mollets, tremblement considérable de la main, des lèvres et de la langue, sensation de fourmillements et de picotements aux extrémités des membres, coloration légèrement jaunâtre des sclérotiques; pas d'ascite.

Foie douloureux à la percussion, débordant notablement les fausses côtes.

- 18 Avril : les crampes ont disparu, l'hyperesthésie diminue; avant de s'endormir, la malade a eu beaucoup d'hallucinations.

- 22 Avril : submatité aux 2 bases avec râles sous-crépitaⁿts, teinte ictérique prononcée des sclérotiques, sub-ictère des téguments; le foie a encore augmenté de volume et descend presque jusqu'à l'ombilic; il est un peu moins douloureux à la percussion; vive douleur au creux épigastrique.

- 26 Avril : léger oedème du pied gauche.

- 27 au 30 Avril : l'oedème envahit la jambe gauche puis le pied droit, teinte très marquée de la face, subictérique dans le reste du corps.

- 3 Mai : température 39° le soir. Incontinence des sphincters.

- 4 et 5 Mai : langue sèche, délire la nuit, température 37° le matin, présence de pigments biliaires dans les urines, les selles ne sont pas décolorées.

- 11 Mai : température 37°9, grande agitation, délire toute la nuit, la malade voulait à chaque instant se lever, frémissement au niveau de la région précordiale, température 39°.

- 13 Mai : température 38°6, carphologie assez accentuée. Renversement des globes oculaires, délire très marqué, perte de connaissance absolue, langue sèche rôtie, l'application d'un sinapisme à la région précordiale a produit de la vésication. Mort à 6 h du soir.

AUTOPSIE :

- Pas de liquide dans l'abdomen.
- Foie : pèse 3 520 g.
- Diamètre antéro-postérieur : 31 cm
- Diamètre transversal : 33 cm
- Diamètre vertical : 10 cm

Il a l'aspect cubique et s'étend de la cinquième côte à l'épine iliaque antéro-supérieure, coloration jaune d'ocre, il est à peine granulé et seulement à la partie supérieure du lobe gauche.

A la coupe, pas de granulations bien manifestes. Toutefois la surface de la coupe n'est pas tout à fait égale et les lobules sont distincts, les bords sont assez tranchants.

La consistance du foie est ferme : il se déchire assez difficilement et s'écrase après avoir présenté de la résistance. Veines et canaux hépatiques élargies comme s'ils étaient dus à l'accroissement de l'organe.

A l'oeil nu, Mr LANCHREAU nous affirme que c'est là un cas d'hépatite conjonctive avec dégénérescence graisseuse des cellules.

Histologie : Foie : pratiquée par Ch. REMY "Le foie était lisse, à la coupe et l'on n'aperçoit pas à sa surface d'îlot distinct comme cela s'observe dans la cirrhose.

Au faible grossissement, on constate de suite que la plupart des cellules du foie sont graisseuses mais de plus on observe que la veine centrale du lobule est entourée par une zone de tissu conjonctif facile à voir par la coloration rouge plus foncée qu'il a prise sous l'influence du carmin. On remarque un état semblable à la périphérie des lobules. La capsule de GLISSON a été le point de départ d'une hyperplasie conjonctive qui s'étend en rayonnant. On ne voit pas de ceinture complète autour d'un lobule.

A un plus fort grossissement, on constate qu'au niveau des vaisseaux - porte, l'altération du tissu conjonctif est formée par la multiplication des éléments fusiformes et ronds de ce tissu; on distingue dans cette gangue conjonctive l'artère hépatique, la veine porte, des capillaires, des canalicules biliaires; ces derniers ne sont pas dilatés ni augmentés de volume.

Comme on avait pu en juger à l'aide d'un petit grossissement, cette sclérose n'est pas nettement limitée par un bord tranché comme habituellement dans la cirrhose; au contraire il existe un nombre considérable de prolongements qui s'enfoncent dans le lobule : on voit que chaque cellule est circonscrite par une zone de sclérose qui est deux ou trois fois plus épaisse que la cellule hépatique elle-même; cette zone conjonctive périlobulaire diminue d'épaisseur à mesure qu'on s'enfonce dans le lobule.

La même distribution de l'altération s'observe dans les environs de la veine sus-hépatique.

Quant aux cellules propres du foie, celles qui sont entourées par une zone épaisse de sclérose sont tout à fait altérées : leurs parois sont flétries, elles sont remplies par des gouttelettes irrégulières de matière grasse, ou bien elles ne contiennent plus que quelques granulations jaunâtres, le noyau a disparu, les autres cellules comprises dans les limites de cette gangue conjonctive sont altérées plus ou moins dans le même sens. Dans la partie la plus éloignée de ces foyers de sclérose, les cellules sont encore altérées : les unes sont remplies par des gouttelettes de graisse comme dans le foie gras, les autres en très petit nombre, possèdent toutes leurs parties constituantes mais sont hypertrophiées".

Nous reproduirons enfin les conclusions de l'auteur :

"J'appellerais l'attention sur un petit nombre de points :

- D'abord, la marche rapide de la lésion, la forme rémittente de la fièvre, l'augmentation considérable de volume du foie, les antécédents de la malade.

- Cette lésion est tout à fait distincte de la cirrhose biliaire, les canaux biliaires n'étant pas altérés, la dénomination de cirrhose hypertrophique serait vicieuse parce qu'elle ne viserait qu'un caractère accessoire et aurait le privilège de la faire confondre avec la cirrhose biliaire.

- On pourrait, en se fondant sur les caractères cliniques, l'appeler : "ictère grave" et aussi hypertrophie jaune aiguë par opposition au mot atrophie jaune aiguë qui a été employé pour désigner cette dernière maladie, il vaut mieux la désigner par des caractères qui rappellent la nature de la lésion, sa marche, son origine et dire que l'on est en présence d'une hépatite conjonctive diffuse aiguë avec dégénérescence graisseuse des cellules, d'origine alcoolique".

B - Une autre observation plus récente de M.M.R. CACHERA, M. LAMOTTE et M. TUBIANA a fait l'objet d'une communication à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, à sa séance du 9 Mars 1951, sous le titre : "Stéatose hépatique massive chez une alcoolique, évolution mortelle brusquée(9) :

Mme G. BOI..., 44 ans; blanchisseuse, entre le 20 Janvier 1950 à l'Hôpital Bichat pour un ictère apparu progressivement depuis 48 h. On est immédiatement frappé par l'atteinte de l'état général : adynamie extrême avec prostration, état psychique confusionnel.

L'étude des antécédents révèle :

1°) Une dilatation des bronches anciennes reconnue depuis 1943 avec récidives fréquentes dont la dernière remonte à Novembre 1949.

2°) Une intoxication éthylique sur laquelle il est difficile d'obtenir des renseignements précis; lors d'une hospitalisation dans un autre service, en Novembre 1949, on avait remarqué un subictère, une augmentation de volume du foie, qui débordait de 5 cm le rebord costal, on avait spécifié qu'il n'existait aucune circulation collatérale.

Dans les antécédents immédiats on ne retrouve pas de notion précise d'ingestion de toxique cependant il faut insister sur le fait que, en raison de ses troubles pulmonaires, cette femme avait absorbé des quantités importantes de sulfadiazine au cours des semaines précédentes.

Examen du 21 Janvier : l'ictère, assez foncé, prédomine à la face. Les urines sont intensément colorées. Il existe une dyspnée sans polypnée, une température à 37°4.

Le visage est bouffi, les pommettes couvertes de varicosités, les lèvres légèrement cyanosées. La langue est sèche, recouverte d'un enduit brúnatre.

Le foie déborde largement le rebord costal, mesurant 17 cm sur la ligne mamelonnaire, il est sensible, lisse et de consistance un peu ferme. La rate est perceutable mais non palpable.

L'abdomen est légèrement augmenté de volume. Il n'existe pas d'ascite, on note un réseau veineux peu important latéro-abdominal et latéro-thoracique. Enfin, au niveau des chevilles, on met en évidence une légère infiltration oedémateuse.

Il n'existe pas de purpura ni de traces d'hémorragies spontanées mais des ecchymoses aux points de piqûres. Par ailleurs on relève des signes de bronchite diffuse dans les 2 champs pulmonaires. La tension artérielle est à 12-8. Le pouls est rapide, petit, mal frappé, à 140.

L'examen neurologique est négatif.

Bref, c'est le tableau d'une insuffisance hépatique grave avec ictère et l'on institue un traitement comportant : des injections de sérum glucosé; 1 million d'unité de pénicilline par 24 h; des injections intra-musculaires d'extraits hépatiques concentrés (correspondant à 400 g de foie frais par 24 h) des vitamines B (B1,B2,B6,PP), de la vitamine K.

Le 22 Janvier, l'état général s'est aggravé, la torpeur s'est accentuée la malade comateuse, ne répond plus aux questions.

Le volume du foie n'est pas modifié; l'infiltration oedémateuse est plus marquée; un certain degré d'hypertonie est apparu au niveau des membres supérieurs.

La numération globulaire montre :

G.R. 3 020 000	G.B. 12 400
Hb 60 %	P.N. 64 %
V.G. 1	P.E. 1 %
	Lymph. 13 %
	Mono. 2 %

L'urée sanguine est à 0,15 g/l.

Le traitement est poursuivi sans modifications et le lendemain l'état s'est encore aggravé.

Le 23 Janvier on pratique une perfusion intraveineuse de 500 cm³ de plasma.

Le 24 au matin la malade meurt après accentuation progressive de l'état comateux.

Deux séries d'examens biologiques ont été pratiquées à 48h d'intervalle. On peut en comparer les résultats avec ceux qui avaient été obtenus en Novembre 1949.

	CHOLESTEROL			PROTIDES							Cholémie	Cholestérol	Réaction de Gros	Test au Thymol	Céphalotine	Prothrombine p. 100	
	Total	Estérifié	Rapport E/T	Totaux	Albumines	Globulines	Rep. A/G										
19.11.49	2,70	1,70	0,63	"	"	"	"	200	12	"	"	"	100,5	T.S. 4'30			
21.1.50	1,82	0,40	0,22	67,2	18,5	49,4	0,37	512	128	0,65	10	+++	35	T.C. 10'			
23.1.50	1,44	0,34	0,23	63,6	19,4	44,2	0,44	384	256	0,80	8	++	47,5	S. du lact -11cm Hg pendant 10'			

La vérification anatomique pratiquée quelques heures après la mort montre :

Un foie très gros, pesant 3 350 g, de surface lisse, de consistance ferme avec un bord inférieur tranchant.

Le tissu hépatique est homogène à la coupe.

On remarque surtout sa coloration d'un jaune clair intense.

La vésicule, flasque, contient peu de bile; il n'y a aucun obstacle sur les voies biliaires.

La rate a un volume normal (180g), sa coloration et son aspect sont normaux.

La face interne de l'estomac est couverte d'un piqueté hémorragique, véritable purpura de la muqueuse.

Par ailleurs rien de particulier si ce n'est la constatation anatomique d'une notable dilatation des bronches.

o

o o

"Cette observation soulève d'importantes questions concernant les ictères graves dans l'alcoolisme chronique, et le substratum anatomique de ces ictères.

L'histoire clinique elle-même est des plus simples : une insuffisance hépatique grave, avec ictère franc mais sans grande hémorragie, à évolué en quatre jours vers un coma rapide puis vers la mort.

Le syndrome biologique est celui de la grande insuffisance hépatique ; il est caractérisé surtout par une atteinte profonde de l'équilibre protido-lipidique. Les protéines du sang montrent un bouleversement grave de la proportion albumine

/globulines, avec chute extrême de la première (18 g p.1000) et augmentation marquée des secondes (49g) le rapport A/G étant effondré à 0,37. Notons que les réactions de floculation sont dissociées : test de Gros perturbé; réaction de Hanger : +++ , test au thymol : négatif à 2 reprises.

L'altération des lipides est également profonde; chute rapide du cholestérol total qui passe en 48 h de 1,82 g à 1,44 g; diminution très forte de la proportion des esters du cholestérol à 22%.

La bilirubinémie a baissé, tandis que l'évolution s'aggravait de 510 à 380 mg se trouvant donc ici en conformité avec le schéma classique de l'ictère grave qui est, par ailleurs, inconstamment observé.

Cette insuffisance suraiguë des fonctions hépatiques dont l'expression clinique et biologique était caractéristique mais banale, prend un intérêt particulier si on la rapproche des lésions anatomiques du foie qui lui servent de substrat.

Etude anatomique : Elle repose sur 2 documents, l'un recueilli du vivant de la malade, en plein ictère grave, par ponction-biopsie du foie; l'autre constitué par les pièces de l'autopsie faite 36 heures après les ponctions. La comparaison entre ces 2 documents est particulièrement instructive; dans l'ensemble l'aspect était assez analogue sur les deux séries de préparations, ce qui montre la valeur des documents recueillis par ponction-biopsie.

L'état macroscopique du foie à l'autopsie était le suivant : il s'agissait d'un foie extrêmement volumineux pesant 3 350 g. L'aspect en était remarquable par la coloration jaune claire, éclatante, de la surface, qui était parfaitement lisse. La coupe montrait une tranche de section également d'un jaune chamois, sans granulations, de structure homogène, de consistance un peu ferme. Cet aspect macroscopique spécial est bien connu; on en trouve une description tout à fait semblable à celle du cas présent dans une observation classique de BAZY. Cet auteur avait employé la dénomination d'"hypertrophie jaune aiguë du foie", terme très frappant mais bien inexact, étant donné l'absence totale de rapport entre cet état et les lésions microscopiques de l'atrophie jaune aiguë.

En effet, l'histologie a révélé dans notre cas comme dans celui de BAZI, une lésion dominante : une stéatose, une infiltration graisseuse massive, atteignant un degré sans précédent dans la série de foies alcooliques que nous avons pu examiner par ailleurs. Le foie était transformé en une sorte de dentelle, tant les vacuoles lipidiques étaient confluentes, rendant méconnaissable l'architecture trabéculaire. D'autre part s'ajoutaient à la stéatose des lésions de scléroses relativement peu étendues, demeurant isolées en îlots péri-portaux. Cette sclérose paraissait ancienne et non évolutive à en juger par les critères suivants : présence de bandes de collagène, absence d'infiltrats cellulaires, absence de prolongements intertrabéculaires et intercellulaires qui sont si souvent observés dans les stéatoses alcooliques. Cette sclérose surtout collagène, peu riche en cellules, ne paraissait donc pas avoir subi de poussée évolutive récente".

C - PHILIPS G.B. et DAVIDSON C.S. ont publié en 1954 dans "Archives of Internal Medicine" une étude intitulée : Insuffisance hépatique aiguë dans l'alcoolisme chronique (30).

Les auteurs ont analysé les manifestations cliniques et l'histologie hépatique de 56 alcooliques chroniques.

I - CHEZ 18 PATIENTS, qui moururent d'insuffisance hépatique aiguë, ils ont constaté des anomalies histologiques caractéristiques consistant en :

- dégénérescence hyaline (MALLORY) à un degré important
- nécrose cellulaire hépatique
- et désorganisation parenchymateuse.

La fibrose était un trait constant du tableau.

La stéatose était présente de façon habituelle mais le "complexe lésionnel caractéristique" paraissait indépendant du degré de la stéatose. Onze de ces 18 malades étaient du sexu féminin; tous sauf un étaient ictériques avec souvent décoloration des selles; la plupart avaient une leucocytose avec polymélosé progressivement croissante et tous moururent dans le coma hépatique survenu le plus souvent de façon spontanée.

II - QUANT AUX 38 PATIENTS RESTANTS, la plupart survécurent.

1 - Dix d'entre eux avaient le même complexe lésionnel à la biopsie hépatique mais à un degré plus ou moins marqué; et à des lésions histologiques moindres correspondaient habituellement des troubles fonctionnels hépatiques moins aigus.

2 - Par contre, un groupe de 26 autres (groupe II, sans complexe lésionnel) n'avaient sur le plan histologique qu'un léger degré (1+) ou même moins, de dégénérescence hyaline, de nécrose cellulaire et de désorganisation du parenchyme hépatique. Il y avait vingt hommes et six femmes.

Huit de ces malades avaient un "indice ictérique" inférieur à 50 et trois supérieurs à 100. Quatre des six femmes avaient un indice ictérique à plus de 50.

a) Cinq patients de ce groupe II moururent et bien que quatre d'entre eux avaient un "indice ictérique" supérieur à 50 aucun des cinq décès n'a pu être rapporté à un coma hépatique spontané. L'un d'eux dont une biopsie a été faite à l'entrée, fit une hémorragie digestive avec ictère progressivement croissant et mourut cinq jours après l'admission dans un délirium tremens sévère; l'autopsie n'a pu être effectuée. Un autre malade tomba dans le coma peu après l'administration de 15 ml de paralaldéhyde et mourut rapidement. Un troisième, chez qui l'on redoutait une obstruction des voies biliaires extra-hépatiques subit une laparotomie exploratrice, mais dix jours après l'intervention alors que l'ictère semblait régresser, survint un choc qui fut mortel. Le quatrième mourut d'un délirium sévère, trois jours après son entrée. Le cinquième malade, celui dont "l'index ictérique" était inférieur à 50 mourut subitement d'une cause inconnue le jour même de son admission.

Histologiquement 4 de ces patients décédés avaient une importante stéatose du foie avec un degré modéré de fibrose.

b) Les quatre autres malades dont l'indice ictérique était aussi supérieur à 50 s'améliorèrent rapidement. La biopsie hépatique chez deux d'entre eux révéla une stéatose marquée et une fibrose modérée, mais chez les deux autres la stéatose et la fibrose étaient minimes. En fait chez l'un d'eux la

biopsie hépatique obtenue à l'entrée montrait seulement des globules graisseux par place, une fibrose minime, de rares aspects de dégénérescence hyaline, mais beaucoup de bile intra-cellulaire. Le contraste entre la discrétion des anomalies visibles et la sévérité des troubles fonctionnels mérite d'être souligné. Un tel manque de parallélisme anatomo-clinique tiendrait à démontrer que d'importants désordres fonctionnels peuvent reposer sur des bases histologiques apparemment minimes. Il est possible que la cellule hépatique soit en état d'insuffisance fonctionnelle considérable avant que des anomalies anatomiques ne deviennent évidentes et que le foie de ces huit patients était dans un stade de "pré-lésion". Un aspect similaire peut être retrouvé chez le rat soumis à un régime de dégénérescence nécrosante du foie : les lésions hépatiques paraissent survenir de façon soudaine après une période pré-lésionnelle de perturbation des fonctions hépatiques.

Mais l'hypothèse selon laquelle ces huit malades auraient pu développer un "complexe lésionnel" demeure hautement spéculative et il n'est toujours pas exclu que leurs troubles fonctionnels soient liés à la stéatose hépatique ou à tout autre facteur.

c) Les 17 malades restants qui avaient un indice ictérique inférieur à 50 eurent dans l'ensemble une hospitalisation sans histoires avec amélioration rapide des perturbations de leurs tests fonctionnels hépatiques. Les degrés de stéatose et de fibrose hépatiques variaient considérablement : plusieurs malades avaient un foie de stéatose sans fibrose, mais l'inverse ne fut pas rencontré peut-être parce que tous ces malades avaient bu jusqu'au moment de leur admission à l'hôpital ? Trois malades, avec stéatose hépatique marquée mais sans fibrose, n'avaient pas d'élévation de leur "indice ictérique".

Les auteurs concluent que les alcooliques chroniques peuvent développer un "complexe lésionnel" hépatique typique, caractérisé par une dégénérescence hyaline, une nécrose cellulaire hépatique et une désorganisation parenchymateuse, qui est distinct des lésions de stéatose et qui est habituellement responsable des manifestations cliniques d'insuffisance hépatiques aiguës sévères; ces lésions peuvent s'améliorer lentement mais souvent elles conduisent au coma hépatique mortel.

D - En 1957 Hans POPPER et Paul B. SZANTO ont fait paraître dans "Journal Mount Sinai Hospital" un important article intitulé : "Foie grasseyé avec insuffisance hépatique chez des alcooliques". (31).

Il s'agit d'alcooliques chroniques décédés dans un tableau d'insuffisance hépatique avec ictère, et dont le foie est le siège d'une "métamorphose grasseyée".

Les auteurs distinguent 3 formes anatomocliniques :

- 1.- La stéatose massive avec conservation de l'architecture lobulaire
- 2.- La forme de la "cirrhose floride" caractérisée par un début de désorganisation de l'architecture lobulaire
- 3.- La cirrhose grasseyée dite "septale" caractérisée par la désorganisation du parenchyme hépatique par la fibrose et les nodules de régénération.

La seconde et la troisième forme ont été très souvent décrites alors que la première qui associe un ictère sévère avec une stéatose sans autres lésions particulières est bien moins connue, et répond au cadre de cette étude.

Ces trois formes cependant pourraient être les stades successifs d'un même syndrome : la stéatose-cirrhose du foie.

L'âge moyen de chaque groupe est en effet différent et va en croissant; on retrouve d'autre part de l'hypertension portale dans les trois groupes, se traduisant par des varices oesophagiennes et la splénomégalie.

Par ailleurs des formes de transition ont pu être mises en évidence sur des documents autopsiques de différents patients. Bien plus le passage graduel de la stéatose hépatique diffuse à la cirrhose a été démontrée par des ponctions-biopsies successives chez un même patient.

Ceci a également été établi en expérimentation animale, en particulier chez le rat soumis au régime carencé en choline ou au régime hyperlipidique-hypoprotidique. Chez le rat, cette métamorphose grasseyée du foie, due à la particularité de l'apport sanguin, entraîne à elle seule la cirrhose.

Chez l'homme cependant de nombreux auteurs estiment qu'un facteur supplémen-
taire est nécessaire, tel que la nécrose cellulaire à laquelle le foie stéatosique
est particulièrement prédisposé. Une telle nécrose cellulaire peut être observée
dans les différentes variétés de foie gras avec jaunisse.

Dans cette perspective, la stéatose hépatique massive et plus encore la
cirrhose floride se présentent comme des chaînons intermédiaires reliant stéatose
et cirrhose; et si dans la cirrhose floride la charge grasseuse paraît avoir
secondairement diminuée, c'est que les restrictions alimentaires habituelles tout
au long de cette maladie, ont agi en mobilisant les réserves grasses du foie.

L'ictère, quant à lui, ne peut être expliqué par une obstruction biliaire
extra-hépatique, ou être mis sur le compte d'une atteinte cellulaire hépatique
suffisamment importante. C'est donc essentiellement un exemple de cholestase
intra-hépatique. Son mécanisme semble être, comme c'est le cas dans d'autres
jaunisses, une perméabilité accrue des parois canaliculaires aux constituants
biliaires, avec épaissement de cette bile et secondairement seulement, réac-
tion inflammatoire péricanaliculaire. Toutefois ce problème de l'ictère ne
paraît pas entièrement résolu.

Une pareille incertitude persiste quant au mécanisme de l'insuffisance
hépatique apparemment responsable de l'issue fatale, puisque la plupart des
patients ont présenté un coma hépatique.

Bien qu'une nécrose cellulaire hépatique soit retrouvée dans de nombreux
cas, il ne s'agissait souvent que de quelques foyers peu marqués et, dans le
cas de la stéatose massive en particulier, elle peut même être complètement
absente. De plus cette nécrose centrolobulaire paraît être due, non pas tant à
la maladie elle-même, qu'aux troubles de la circulation hépatique lors de l'ago-
nie.

Ces nécroses en foyers pourraient également provenir d'une infection inter-
currente. Quoi qu'il en soit, elles s'observent aussi dans la stéatose hépa-
tique du rat soumis au régime hypoprotidique et hyperlipidique.

La métamorphose grasseuse par elle-même ne paraît pas causer davantage de
troubles fonctionnels hépatiques chez l'homme que chez l'animal d'expérience.

"Les perturbations de la circulation hépatique qui rendent bien compte de l'insuffisance hépatique dans la cirrhose, ne peuvent expliquer de façon satisfaisante et sur des bases anatomiques variables une défaillance hépatique dès lors qu'il n'existe pas de processus de régénération. L'hypothèse d'une perturbation circulatoire au niveau des capillaires sinusoides, due à la surcharge graisseuse des hépatocytes n'a pas été confirmée par l'expérimentation. Aucun autre processus morbide ou toxique ne pouvait être invoqué par ailleurs, le mécanisme de cette insuffisance hépatique demande encore à être élucidé.

La relative prédominance du sexe féminin malgré la plus grande rareté de l'alcoolisme chez la femme suggérerait l'existence d'un facteur endocrinien.

Des trois formes anatomocliniques, la stéatose hépatique massive, avec ictère, mérite une attention particulière en raison des problèmes qui demeurent encore en suspens. Elle survient chez des personnes relativement jeunes des deux sexes, ayant une certaine tendance à l'obésité et avec une histoire d'alcoolisme ou de malnutrition. Il n'y a pas habituellement de jaunisse dans les antécédents. Des signes d'hypertension portale et de l'ascite sont parfois retrouvés ainsi que des manifestations de la cholestase intra-hépatique, traduite par l'augmentation des phosphatases alcalines avec des réactions de floculations demeurées normales".

IV - COMMENTAIRES

Ainsi, un certain nombre de travaux attirent l'attention sur l'évolution particulière de stéatoses alcooliques du foie, ayant entraîné la mort par insuffisance hépatique irréversible. C'est ce cadre clinique que CACHERA et Coll. (9) ont magistralement étudié et remarquablement défini dans une conclusion que l'on ne peut que reproduire :

"On arrive ainsi à dégager les notions suivantes concernant les modalités évolutives des stéatoses hépatiques chez les alcooliques : à côté des formes chroniques, latentes et stables, à côté des stéatoses faisant place lentement à une cirrhose dense, il existe une troisième possibilité beaucoup plus rare, celle des stéatoses alcooliques, se compliquant directement et par elles-mêmes d'un ictère grave".

A part l'observation de BAZY où il y a, de plus, une hépatite conjonctive aiguë et diffuse, il s'agit dans la plupart des cas de stéatose "pure", souvent massive, et si parfois on retrouve quelques foyers de nécrose cellulaire, ils sont peu marqués et paraissent sans commune mesure avec la gravité des troubles fonctionnels. De plus on ne les considère généralement que comme les conséquences de perturbations circulatoires au stade pré-agonique.

A - CIRCONSTANCES ETIOLOGIQUES

Comme c'est déjà le cas dans les stéatoses alcooliques du foie, l'intoxication éthylique est ici particulièrement "lourde", ce qui semble-t-il n'est pas sans rapport avec l'allure évolutive aiguë prise par la maladie.

B - CONTEXTE CLINIQUE

L'ictère, s'il est plus ou moins intense suivant les cas, est retrouvé de façon quasi constante, et l'on s'accorde à lui reconnaître une étiologie obstructive avec cholestase intra-hépatique. Ce fait avait déjà été parfaitement souligné par CACHERA et Coll. (9) qui ont insisté sur la présence de nombreux thrombi dans les canalicules biliaires.

C - L'INSUFFISANCE HEPATIQUE

C'est l'insuffisance hépatique aiguë avec coma terminal qui soulève le plus de problèmes quant à son mécanisme.

En effet la plupart des auteurs n'ont pas manqué de souligner l'absence apparemment totale de parallélisme anatomo-clinique entre la profonde altération des fonctions hépatiques et les documents histologiques où, à part la stéatose souvent massive, les altérations cellulaires proprement dites de type cytolitique, sont réduites au minimum.

L'existence de telles discordances a suscité diverses interprétations que nous rappellerons de façon schématique :

1.- PHILIPS et DAVIDSON, comme nous l'avons vu précédemment, ont émis l'hypothèse selon laquelle : "la cellule hépatique peut être en état d'insuffisance fonctionnelle considérable avant que des anomalies anatomiques ne deviennent évidentes, c'est ce qui peut être observé chez le rat soumis à un régime de dégénérescence nécrosante du foie : les lésions hépatiques paraissent survenir de façon soudaine, après une période pré-lésionnelle caractérisée seulement par des perturbations des fonctions hépatiques".

2.- Hypothèse anoxique : CACHERA, LAMOTTE et TUBIANA ont même envisagé une explication pour ainsi dire "mécanique" permettant de rendre compte de la suspension des fonctions hépatiques : "celle-ci résulte peut-être du collapsus de la circulation intra-parenchymateuse. Les préparations montrent en effet que les sinus sanguins sont dans notre cas, collabés, écrasés entre les cellules graisseuses hypertrophiées. Ainsi que l'a déjà indiqué CONNOR dans certaines

stéatoses alcooliques, il est possible d'invoquer les effets de l'anoxie par suppression de l'irrigation des travées hépatiques. Ainsi des cellules n'ayant pas encore dégénéré au sens histologique du mot pourraient peut-être présenter de ce fait, une suspension plus ou moins complète de leur activité fonctionnelle. Puis si les conditions circulatoires ne s'améliorent pas, des signes anatomiques de souffrance cellulaire pourraient alors faire leur apparition. Cette explication rendrait bien compte de la grave insuffisance fonctionnelle hépatique observée chez notre malade à un moment où les cellules hépatiques n'étaient pas morphologiquement dégénérées, puis de l'apparition différée d'une karyolyse dans les dernières heures de la vie".

3.- Théorie endocrinienne : Cependant selon POPPER et SZANTO, une telle hypothèse pathogénique, bien que particulièrement séduisante, n'aurait pas été confirmée par l'expérimentation. Ces auteurs ont noté par ailleurs, une relative prédominance du sexe féminin, ce qui suggérerait l'existence d'un éventuel facteur endocrinien, et l'on pourrait en rapprocher les stéatoses aiguës du foie au cours de la grossesse, d'évolution tout aussi dramatique; individualisées pour la première fois par SHEEHAN en 1940, et pour lesquelles WORMS et Coll. (37) ont proposé la dénomination de "stéatose spongiocytaire aiguë du foie".

4.- Toxicité cellulaire de l'alcool : C'est encore l'hypothèse de la toxicité directe de l'alcool à l'égard de l'hépatocyte qui permettrait d'apporter l'explication la plus satisfaisante.

De nombreuses études anatomo-cliniques (22,23,24,27,32) ont permis de préciser ce rôle toxique et de dégager la notion d'hépatite éthylique dont la stéatose ne serait qu'un élément contingent.

Les lésions essentielles étant constituées par des altérations dégénératives des hépatocytes : dégénérescence hydropique ou clarification (FIESSINGER et ALBOT) (17) dégénérescence hyaline parcellaire avec formation de corps hyalin de MALLORY (THALER; BERTRAND, PAGES et MICHEL)(34,4,4bis). Il est permis d'attribuer à ces lésions, la majorité des troubles fonctionnels tant cliniques que biologiques (FAUVERT, BOIVIN et LAMELIN) (15).

Mais, fait remarquable, ces lésions visibles en microscopie optique ne sont pas les plus précoces (27,28,32). Avant même qu'elles n'apparaissent on peut déjà observer au microscope électroniques des modifications touchant l'ergtoplasme et le réticulum endoplasmique qui sont gonflés, des mitochondries tuméfiées, inégales, déformées ou monstrueuses, des lésions des pôles vasculaires et biliaires des hépatocytes avec boursoufflement et désorganisation des microvillosités, un encombrement des espaces de DISSE par des fibrilles de collagène (OUDEA; ALBOT et Coll.) (2,27,28).

En 1967, RUBIN et LIEBER, chez des volontaires, ont mis en évidence des modifications du même type avec figures myéliniques, après substitution isocalorique d'alcool aux hydrates de carbone, avant que n'apparaissent des lésions de stéatose ou d'hépatite alcoolique. Ils insistent par ailleurs sur la rapidité d'installation de ces lésions cellulaires en particulier stéatosiques, lorsque l'ingestion expérimentale d'alcool se poursuit.

On conçoit dès lors qu'une intoxication alcoolique plus lourde ou son accentuation brusque, surtout si elle s'accompagne de troubles nutritionnels comme c'est le plus souvent le cas, puisse décompenser brutalement un équilibre fonctionnel déjà précaire du fait de l'intoxication chronique, l'insuffisance hépatique aiguë pouvant alors être attribuée, dans cette hypothèse, à une accentuation et à une diffusion brusques des anomalies ultrastructurales des hépatocytes dont le rapport étroit avec la toxicité directe de l'alcool paraît maintenant bien établie; les altérations histologiques à type de cytolyse et visibles au microscope optique pourraient n'apparaître que plus tardivement, ou même seulement "dans les dernières heures de la vie", comme dans l'observation de CACHERA.

Une telle interprétation des faits permettrait de rendre compte de certaines discordances entre la gravité de l'insuffisance hépatique et le caractère modéré des lésions en microscopie optique.

Ainsi est-il permis de dégager un certain nombre de notions, soulignées en particulier par L. BERTRAND et M. MICHEL (4,4bis) :

- L'alcool exerce sur la cellule hépatique une action cytotoxique s'exprimant par des altérations histologiques, dégénérescence hyaline, évoluant vers la nécrose.

- Ces lésions cellulaires peuvent, dans un certain nombre de cas, être responsables d'une évolution mortelle (un quart des cas, BERTRAND).

- La stéatose, très fréquemment associée, souvent très étendue au point de masquer les petits îlots de nécrose cellulaire, est un phénomène facultatif et contingent.

- Les stigmates cliniques et biologiques des lésions cellulaires hépatiques sont parfois rapportés à la stéatose elle-même. En réalité ils doivent être attribués essentiellement aux perturbations cellulaires induites directement par l'intoxication éthylique.

V - PROBLEMES THERAPEUTIQUES

Etant donné l'extrême sévérité du pronostic, on conçoit que les possibilités de traitement soient surtout d'ordre préventif : éviter avant tout la décompensation brusque de l'insuffisance hépatique, plus ou moins latente, nous l'avons vu, dans toute stéatose alcoolique du foie.

C'est dire l'importance du traitement de la stéatose elle-même, dont l'évolution dès lors est favorable dans la grande majorité des cas.

Ce traitement comporte un élément essentiel qui est diététique (12). On a vu en effet l'importance des troubles nutritionnels chez ces malades, TREMOLIERE et Coll. d'une part, et PEQUIGNOT d'autre part ont étudié les habitudes alimentaires des éthyliques en comparant leur régime de base à celui d'un groupe témoin : les éthyliques ont ainsi une majoration de 100% de la ration calorique et une réduction de 15% de la ration calorique et protidique.

Mais dans les 6 mois qui précèdent l'apparition de la maladie : cirrhose en l'occurrence, le taux d'alcool ingéré reste comparable, mais la ration calorico-azotée est réduite d'environ 50% par rapport aux témoins. C'est ainsi que les deux auteurs insistent sur le rapport :
$$\frac{\text{calories fournies par l'alcool}}{\text{calories fournies par l'alimentation}}$$

Il est d'environ 15% chez les sujets témoins; chez les alcooliques il dépasse 30% et peut atteindre 75%.

Une autre notion importante pour la conduite de la réalimentation d'un éthylique ayant une stéatose hépatique : c'est l'intensité de la dénutrition en protéines basales. Chez des sujets ayant réduit de 50% leur ration calorico-azotée dans les 6 mois précédents, on a entrepris une réalimentation par un régime hyperprotidique désodé (3g de proréines par kilo de poids). Les auteurs (TREMOLIERE et Coll.) ont observé des rétentions d'azote de l'ordre de 5 à 15 g par 24 heures. Or lors d'expériences de dénutrition calorico-azotée simple, sans

intoxication alcoolique, KEYS n'avait jamais observé de tels chiffres de rétention azotée. Il semble donc que l'adjonction d'alcool à un régime de restriction calorico-azotée entraîne une aggravation de la dénutrition protéique. On pourrait presque donc parler d'une toxicité propre de l'alcool qui viendrait s'ajouter au déséquilibre nutritionnel de base qu'entraîne son abus (12,14,35).

L'emploi des facteurs lipotropes est basé sur l'expérimentation animale; les expériences de BEST ont montré que chez bon nombre d'animaux, un régime carencé en méthionine, riche en graisse (15 à 20%) ou même plus) et dépourvu de choline provoquait en quelques mois une stéatose.

Ces stéatoses expérimentales par carence, guérissent électivement par l'apport des facteurs lipotropes manquant au régime.

"Par contre, si l'on provoque une carence plus complexe, en supprimant en particulier différentes vitamines et amino-acides, les lipotropes classiques ne semblent guère avoir d'action : c'est l'adjonction des éléments manquants qui assure seule la régression des lésions. On conçoit donc toute la différence qu'il peut exister d'une part entre les carences électives de laboratoire et d'autre part les déficits alimentaires observés chez l'alcoolique qui sont non seulement multiples, mais encore variables dans le temps" (12,14). Ces faits expliquent les échecs obtenus en pathologie humaine par des traitements qui expérimentalement autorisaient certains espoirs.

"La thérapeutique efficace d'une hépatite éthylique simple au stade de stéatose comporte essentiellement deux éléments (12) :

- 1.- La suppression de l'alcool
- 2.- Un régime alimentaire riche et varié".

"La suppression de l'alcool doit être totale et ne comporter aucune possibilité "d'a-peu-près", il ne reste pratiquement que l'eau minérale, car même les bières et les cidres doivent être classés dans les boissons alcoolisées"(12).

"Le régime, est essentiellement hyperprotidique en effet, le risque d'hyperamoniémie, toujours présent lorsqu'on traite une hépatite éthylique n'est guère à craindre à ce stade de la stéatose. On peut prescrire un régime comportant

2 à 3 grammes de protides par kilo de poids; protéines animales de haute valeur biologique (oeufs, viandes, laitages). En cas d'hyperammoniémie franche on peut être amené à restreindre transitoirement la ration protidique; on associera à ce moment des substances dites "antiammoniacales" : acide glutamique, arginine, ornithine, l'acide malique, orotate de lysine etc...

" Il ne faut pas pour autant négliger l'apport lipidique qui, à la dose de 70 à 90 g par jour augmente la valeur calorique de la ration et surtout permet une alimentation plus agréable dans sa présentation. En fait, on a affaire à un patient anorexique, ayant de mauvaises habitudes alimentaires et souvent difficile à rééduquer. On conçoit ici l'importance de l'aide d'une diététicienne et les multiples difficultés auxquelles on va se heurter lorsqu'il s'agira de patients ambulatoires. Il faut donc préparer de véritables régimes quotidiens en insistant si possible sur l'intérêt des repas légers et fractionnés."

"L'alimentation va ainsi obéir à des règles très précises : elle est progressive, fractionnée en petites prises; hyperprotidique d'abord, puis secondairement hypercalorique lorsque l'anorexie disparaît."

L'emploi de substances lipotropes qui paraissait logique d'après certaines données expérimentales est au contraire actuellement, généralement abandonnée. On peut cependant citer : (12)

- "La Choline, employée à la dose de 4 à 6 g par jour
- La Méthionine : 3 à 6 g par jour
- L'Inositol : 1 g par jour, qui expérimentalement est surtout actif sur les stéatoses hépatiques dues à une surcharge en cholestérol
- La Bétaine, précurseur de la choline intervient dans la synthèse des phospholipides".

"On peut adjoindre à ces facteurs les différents éléments des complexes vitaminiques B, en sachant malgré tout le danger d'un apport massif en thiamine qui expérimentalement aggrave les stéatoses secondaires à une déficience en choline".

"La vitamine B12 isolée ou associée à l'acide folique aurait également une action lipotrope importante.

On peut enfin prescrire Vitamines C et E; en particulier les déficiences de cette dernière vitamine a permis d'obtenir, chez l'animal, une stéatose nécrose".

Tels sont les principaux éléments du traitement de la stéatose alcoolique du foie (12). Il convient cependant de mentionner les essais de traitement par la Tolbutamide (33,36) dont les résultats ont atteint un niveau pouvant être considéré comme significatif.

Mais c'est surtout l'apparition récente d'une nouvelle substance thérapeutique : le N (oxo-2-Thiolanyl-3) Acétamide ou Citiolone* qui semble autoriser certains espoirs.

Cette substance s'est en effet révélée capable de s'opposer à la cytolyse hépatique qu'elle qu'en soit l'origine : toxique infectieuse ou nutritionnelle (25,26).

Des études préliminaires sur l'hépatite expérimentale du rat ont permis de préciser les différents stades de l'atteinte cellulaire hépatique (26) :

Le phénomène initial consiste en une modification de la perméabilité des membranes de la cellule et de ses organites, avec atteinte des lysosomes entraînant :

- une fuite dans le sang de la bêta-glycuronidase (enzyme protéolytique des lysosomes) ;

- des remaniements électrolytiques à l'intérieur de la cellule :

- sorties du Mg et du K

- rentrées du Na et du Ca

d'où appel d'eau et gonflement de la cellule et de ses organites.

* commercialisé sous le nom de THIOXIDRENE.

C'est ensuite l'atteinte des mitochondries avec fuite sérique des transaminases SGOT et surtout SGPT et ralentissement dramatique des phénomènes de phosphorylation oxydative.

L'atteinte des microsomes est également précoce, reflétée par l'élévation sérique de la Glutathion-réductase ou G.S.-S.G. ase et par la chute de la glucose-6-phosphatase hépatique.

L'atteinte du cytoplasme est plus tardive et se traduit par l'élévation sérique des deshydrogénases lactiques ou L.D.H. et surtout de l'Ornithine-carbamyl-transférase ou O.C.T.

Ce déficit enzymatique de la cellule hépatique entraîne :

- un déséquilibre des couples d'oxydo-réduction au profit des formes oxydées
 - des lésions métaboliques traduites par :
 - la rapide diminution de la réserve glycogénique
 - une augmentation des lipides et surtout des triglycérides, véritable stéatose réactionnelle
 - une réduction considérable de l'activité du cycle de Krebs
- de la syntyèse des protéines hépatiques et des acides nucléiques.

Dans le même temps se constituent des lésions cytolytiques allant de la dégénérescence ballonnante jusqu'à la nécrose cellulaire hépatique.

La cytolyse hépatique quelqu'en soit le stade de la plus simple altération biochimique jusqu'à la nécrose débute donc par un phénomène initial qui est la modification de la perméabilité des membranes cellulaires. On sait depuis peu que cette dernière est sous la dépendance de l'Adénylcyclase, enzyme faisant partie intégrante de la membrane des cellules, et qui a la propriété d'être activée par les catécholamines.

L'étude expérimentale du Citiolone réalisée sur près de 1000 rats a montré que cette substance était capable de protéger complètement l'hépatocyte contre l'intoxication au CCl₄.

Cette action protectrice et reconstructive s'exerce à tous les niveaux et à chaque étage de l'atteinte hépatique :

-- Elle s'oppose aux troubles de la perméabilité des membranes de la cellule et de ses organites, grâce à son effet freinateur sur l'hyperactivité de l'Adénylocyclase;

- Ce qui permet un rééquipement enzymatique rapide de l'hépatocyte, et une relance spectaculaire de ses activités métaboliques.

Cette relance métabolique débute par un accroissement considérable au niveau du foie de la Glucose-6-phosphatase-deshydrogénase (G_6PDH) ouvrant ainsi largement la voie oxydative directe à la synthèse des acides nucléiques et des phospholipides; normalisant le taux des lipides intra-hépatiques : triglycérides, cholestérol et phospholipides, sans s'opposer, fait capital, à la stéatose réactionnelle nécessaire à l'hépatocyte malade. (En effet une action lipotrope trop brutale qui priverait totalement l'hépatocyte malade de la stéatose réactionnelle, favoriserait la formation d'un tissu collagène de sclérose, amorce du processus cirrhogène ultérieur).

Les essais cliniques effectués à ce jour sont encourageants. Tant dans les hépatites virales simples ou même sévères que dans les cirrhoses éthyliques ou post-hépatitiques, pour la plupart décompensées, le citiolone s'est montré d'une remarquable efficacité.

Ces excellents résultats cliniques sont corroborés par des résultats aussi favorables sur le plan biologique ou même histologique en ce qui concerne les hépatites virales.

La posologie habituelle a été :

- de 3 fois 0,20 g soit 3 mesures de granulé par jour, en 3 prises réparties au moment des repas
- et pour la voie parentérale, le produit a été administré en perfusions lentes, à la dose de 2 ampoules à 0,50 g par jour.

La durée du traitement a été en moyenne de 1 mois

La tolérance a été dans tous les cas parfaite.

Au total, il s'agit d'une thérapeutique réellement efficace de l'insuffisance hépatique, capable de s'opposer à la lésion essentielle qui est la cytolyse; c'est dire son intérêt dans le traitement de la stéatose éthylique du foie où comme on l'a vu il existe une insuffisance hépatique latente sinon manifeste.

En cas de décompensation aiguë avec coma, le pronostic qui jusqu'à présent était particulièrement sévère pour ne pas dire fatal, pourrait peut-être être amélioré par le citiolone, administré en intra-veineux. C'est en tout cas l'espoir suscité par les essais actuellement en cours où le produit est employé en perfusions dans le traitement du coma hépatique.

CONCLUSIONS

Les stéatoses hépatiques d'origine alcoolique évoluent dans la majorité des cas sous l'influence du sevrage et de la diététique, vers la régression en quelques semaines.

Les stéatoses alcooliques du foie d'évolution mortelle sont très rares. Dans ce cadre, où prennent place certaines complications, en particulier l'hypoglycémie et les embolies graisseuses, l'insuffisance hépatique irréversible retient plus spécialement l'attention.

Son expression clinique est habituellement celle d'un coma hépatique, caractérisé par ses signes cliniques, biologiques et électroencéphalographiques.

La pathogénie de l'insuffisance cellulaire hépatique a suscité diverses hypothèses :

- certaines attribuent à la stéatose elle-même un rôle prépondérant
- d'autres au contraire, fondées sur les études cytologiques les plus modernes, confèrent à l'action cytotoxique de l'alcool une place prééminente, et considèrent la stéatose comme un phénomène associé, dans une certaine mesure contingent.

Vu, le Président de Thèse,

Professeur M. DEPARIS

Vu, le Doyen de la Faculté
de Médecine, KREMLIN-BICÊTRE

Professeur A. MONSAINGEON

Vu, et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ALBOT G., LUNEL J., PARTURIER-ALBOT M., VEYNE S., BOISSON J.
La stéatose hépatique alcoolique et son évolution.
La Vie Médicale, 48 T8, Oct.1967 p.1185-1205.
- 2 - ALBOT G., PARTURIER-ALBOT M., NICOLESCU P.
Histologie et ultrastructure des hépatites alcooliques subaiguës
Rev. Internat. Hépatol. 1967, 17, 2bis, 41.
- 3 - BAZY M.
Alcoolisme chronique. Hépatite conjonctive aiguë; dégénérescence
graisseuse des cellules du foie.
Bull. Soc. Anat. Paris, 1878, 3,570.
- 4 - BERTRAND L., PAGES A., MICHEL H.
La nécrose hyaline sclérosante du foie
Revue Internationale Hépatologie 1967, 17, 2 bis, 52
- 4bis - BERTRAND L., MICHEL H.,
La nécrose alcoolique du foie.
Revue du Praticien 1968, 18, 2323-2330.
- 5 - BOCKEL R., IMLER M., KURTZ D. et STAHL J.
Coma hépatique
La Rev. de Méd. Fev.1966, n° 3, pp.156-167.
- 6 - BOIVIN P., LAMELIN J.P. et FAUVERT R.
Physiopathologie de la stéatose alcoolique.
Rev. du Prat. 1966, XVI, 6, p.709-716.
- 7 - CACHERA R., LAMOTTE M., LAMOTTE-BARILLON S.
Etude chimique biologique et histologique des stéatoses du foie chez
les alcooliques.
Sem. des Hôp. de Paris, 6 Sept.1950, n° 66 p.3497.
- 8 - CACHERA R., LAMOTTE M., LAMOTTE-BARILLON S.
L'évolution des stéatoses alcooliques du foie contrôlées par ponc-
tions-biopsies.
Sem. des Hôp. de Paris, 6 Sept.1950, n° 66 p.3515.

- 9 - CACHERA R., LAMOTTE M., TUBIANA M.,
Stéatose hépatique massive chez une alcoolique; évolution mortelle brusquée.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hop. Paris 1951, 9-10 pp.331-340.
- 10 - CACHIN M.,
Les comas chez les hépatiques
Rev. du Prat. 1er Nov.1966, Tome XVI n° 28 pp.3721-3733.
- 11 - CHEVREL B., CAROLI J.
Les ictères gravidiques
La Vie Médicale 8 Fév.1969, 4, p.949-962.
- 12 - CLOAREC M., et CRISTOL R.
Problèmes thérapeutiques posés par la stéatose hépatique.
Vie Méd. 48, T8 Oc t.67 pp.1207-1210.
- 13 - DEPARIS M., MANIGAND G., AUZEPY Ph.
Diagnostic général des comas métaboliques. Rev. du Prat. 1er Nov.1966.
Tome XVI pp.3699-3707.n° 28.
- 14 - DERACHE R.
L'alcool dans l'alimentation
Vie Médicale n° 22 Juin 1970/2 p.3223-3232.
- 15 - FAUVERT R., BOIVIN P., LAMELIN J.P.
Le syndrome clinique et biologique de la stéatose alcoolique.
Rev. du Prat. 1966 XVI, 6 p.719-724.
- 16 - FELDMANN G.
Stéatose alcoolique. Etude ultra-structurale.
La Revue de Méd. Décembre 1967 n° 29 pp.1493-1496.
- 17 - FIESSLINGER N., ALBOT G.
Sur le développement et le groupement des cirrhoses du foie
Ann. Anat. Pathol. 1929,6,895.
- 18 - KUNELIS C.T., PETERS J.L., EDMONDSON H.A.
Fatty liver of pregnancy and its relationship to tetracycline therapy
Amer. J. Med. 1965, t.38 pp.359-377.
- 19 - LAROCHE C.L. et GREGOIRE J.
La stéatose aiguë du foie au cours de la grossesse (syndrome de Sheehan). Problèmes étiologiques et pathogéniques.
La Presse Méd. 1969, 77 n° 8 p.277-278.
- 20 - LAROCHE C.L., GREGOIRE J., CAQUET R., MODIGLIANI R., GALIAN Ph., FOREST M.,
DADCUNE J.P. et CHEYNIER J.M.
Stéatose aiguë du foie au cours de la grossesse (syndrome de Sheehan) Etude histologique et ultrastructurale.
La Presse Méd. 1969 77 n° 8 pp.279-282.

- 21 - LAMELIN J.P.,
Etude clinique et biologique de 25 cas de stéatose éthylique.
Thèse Doctorat PARIS, 1964.
- 22 - LIEBER C.S.
Stimulation of hepatic fatty acid synthetis by ethanol
Am. J. of Clinical Nutrition 1961, 9, pp.436-438.
- 23 - LIEBER C.S.
Effects of prolonged ethanol intake in man : role of dietary,
adipose and endogenously synthesized fatty acids on the pathogenesis
of the alchoolic fatty liver
Journal of clinocal Investigation , 1966, 45, 9 pp 1400-1411
- 24 - LIEBER C.S.
Chronic alcoholic hepatic injury on experimental animals and man
biochemicals pathways and nutritional factors.
Fed. Proc. 1967, 26, 1443-1448.
- 25 - MONGES H., SALDUCCI J. et DERONZIER C.
Efficacité clinique et biologique d'un anticytolytique hépatique
le Bo 714
Thérapeutique (Sem. des Hop.) 45è, n° 9 nov.1969 pp.869-874.
- 26 - MORETTI G., CAHN J.,
Etude des modifcqtions cytologiques et enzymatiques au cours
des agressions de l'hépatocyte. Action originale du Thioxidrène pro-
tecteur cytomembranaire et intérêt de son utilisation dans le traite-
ment des atteintes hépatiques.
Labor. Bottu départ. Médic.
- 27 - ORCEL L., GIORGI H.
Les aspects anatomopathologiques des stéatoses hépatiques.
La Vie Médicale 48, T.8 Oct.1967 pp.1127-1152.
- 28 - OUDEA P., FELDMANN G., DOMART-OUDEA Mme M.C.
Etude histologique et ultrastructurale du foie alcoolique en
dehors de la cirrhose.
Rev. Internat. Hépat. 1967, 17, 2bis, 42.
- 29 - PASCAL J.P. et FREXINOS J.
Les stéatoses hépatiques.
Rev. de Méd. de Toulouse 1; n° 6 p.479-493.
- 30 - PHILIPS G.B., DAVIDSON C.S.
Acute hepatic insufficiency of the chronic alcoholic.
Clinical and Pathological study.
Arch. of Internal. Medecine 1954 94 585.

- 31 - POPPER H., SZANTO P.B.
Fatty liver with hepatic failure in alcoholics.
Journ. Mount. Sinai Hospital 1957, 24, 1121-1130.
- 32 - RUBIN E., LIEBER C.S.
Early fine structural changes in the human liver induced by alcohol.
Gastroenterology 1967, 52, n° 1 p.1-13.
- 33 - SARLES H.,
Etude statistique en double aveugle de l'action de la Tolbutamide et d'un placebo, sur les stéatoses hépatiques.
Rev. de Méd. Déc.1967, n° 29 pp.1499-1501.
- 34 - THALER H.
Hépatites éthyliques aiguës et subaiguës et leurs conséquences.
Rev. Internat. Hépatol. 1967, 17, 2bis, 43.
- 35 - TREMOLIERES J., MOSSE A., LYON L., PASCHOU P.J., et SAUTIER C.
Etude des effets métaboliques des régimes hyperprotidiques observés dans le traitement des cirrhoses du foie.
Presse Méd. 1954, 87, 1862-1864.
- 36 - WILDHIRT E.
Comparaison des résultats des différents traitements de la stéatose hépatique.
La Rev. de Méd. Déc.1967, n° 29 pp.1501.
- 37 - WORMS R., MARTIN E., BERNADES P. et LEMOEL Y.
Une forme anatomoclinique particulière de l'ictère grave de la grossesse : la stéatose spongiocytaire aiguë du foie.
Soc. Méd. Hop. Paris 1966, 117, n° 11, p.999-1021.

